

呼吸器外科の現況と最近の動向

石田, 照佳
九州大学医学部外科学教室第二講座 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7325060>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 85 (2), pp.35-37, 1994-02-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



解 説

呼吸器外科の現況と最近の動向

九州大学医学部外科学教室第二講座助教授

石 田 照 佳

I. はじめに

呼吸器外科の発展経緯をみると、肺結核の分野が大きく係わってきたことは明らかである。かつては、肺結核の治療薬がなく不治の病とされてきた時期に試みられた人工気胸、胸郭形成術、肺切除術などの外科療法は当時の社会に大きな光明をもたらした。しかし、抗結核剤の登場によりその外科適応はきわめて限定されるようになり、肺結核の撲滅という社会的要請もほぼ達成された感がある。呼吸器外科の次の目標疾患は肺癌である。肺癌は近年急速に増加しており、近い将来胃癌を抜いて癌死亡原因の第1位になると考えられ、その治療法の対策が急務である。また、近年、高齢者にたいする手術や難易度が高い手術が行われるようになり、良性疾患および悪性疾患を問わず quality of life を考慮した外科治療法の研究・開発も必要である。

本稿では、われわれの経験した肺癌外科治療の現況およびその悪性度の細胞生物学・遺伝学・分子生物学的解明と治療への応用の可能性を述べ、さらに、quality of life を目指した呼吸器再建外科と胸腔鏡下外科手術について述べる。最後に、肺移植の展望についても解説したい。

II. 肺癌外科治療の現況と将来

肺癌検診の普及と診断技術の発展により早期肺癌症例が増加し、早期扁平上皮癌の5年生存率は88%~92%と満足できる外科治療成績である¹⁾。一方、近接臓器へ直接浸潤が認められたT₃症例の5年生存率は23%で、また、縦隔リンパ節転移を起こしたN₂症例の5年生存率は18%と不良であった。さらに、末梢型早期肺腺癌であっても約20%は5年以内に再発・死亡した。肺癌は小型(腫瘍径が3 cm以下)であっても、肺外への直接浸潤(T₃, T₄)が認められた症例は9%に認められ、縦隔リンパ節転移は20%にみられ、病期の進行した予後不良な症例が非常に多数含まれていた。よって、従来よりの臨床病理学的なTMN分類だけにより予後を正確に推測することは不十分であり、細胞生物学的予後因子の検討が必要と考えられる。

肺癌の予後を左右する因子としては、宿主および腫瘍に関与するものに大別され、さらに、最近では治療に関する因子も重要である。われわれの検討では、これらの因子は互いに独立したものもあるが、多くは相互に関連しつつ予後を左右すると考えられた。

1) 癌遺伝子: 癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常は、細胞癌化やDNA損傷修復などの癌化機序のみならず、細胞周期の制御やアポトーシスの誘導に深い関係が考えられる。肺癌では、ras遺伝子やp53遺伝子の異常、erbB-2蛋白の異常発現は予後を不良にした。

2) 細胞周期と細胞増殖関連因子: 悪性腫瘍の特性の一つに、癌細胞の自己増殖性あるいは無制限な増殖性がある。これらの細胞増殖の基本的な機構は細胞周期であり、これを秩序正しく進めるために種々の調節機構がある。癌細胞はこれらの調節異常であり、DNA ploidy, DNA polymerase α , proliferating cell nuclear antigen (PCNA), nucleolar organizer regions (NORs)などの過剰な発現は癌細胞の活動性や増殖性に強く関連して予後を不良にしていた²⁾。さらに、細胞増殖速度を規定する大きな要因として、transforming growth factor α (TGF α) や epidermal growth factor (EGF)があり、それら受容体である

epidermal growth factor receptor (EGFR)を異常に発現した癌細胞に対しては autocrine growth mechanism が作用して予後が不良となった。

3) 浸潤・転移に関する因子：悪性腫瘍の第二の特性は癌細胞の周囲組織への浸潤性や転移である。細胞外マトリックス分解酵素である matrix metalloproteinase, cathepsin D, urokinase-type plasminogen activator (u-PA)などの分泌により、間質の基底膜の成分である type IV collagen, laminin, fibronectin などが破壊されることにより、浸潤・転移が増長される。とくに、EGFR を介した autocrine growth 時に u-PA も同時に産生して、癌細胞の局所での増殖や周囲組織への浸潤に重要な役割をもっていると考えられた。

4) 治療に関する因子：癌細胞は、多剤耐性遺伝子 multidrug resistance gene (mdr)にコードされる糖蛋白 P-glycoprotein により制癌剤の細胞外への排出が促進され、また glutathione S-transferase π , metallothionein などにより制癌剤の解毒・不活化を起こす。これにより術後補助化学療法をおこなっても不顕性転移巣のコントロールができなく、しばしば再発・死亡すると考えられた。また、lymphokine-activated killer (LAK) 細胞による養子免疫療法を行うと、腫瘍内浸潤リンパ球の抗腫瘍活性を抑制するような癌由来免疫抑制物質が生じた。よって、このような多剤耐性や抑制物質の出現をも念頭において治療にあたる必要があると考えられた。

肺癌においては、このような癌遺伝子、細胞周期、増殖因子およびその受容体などが新しい予後因子として有用である。さらに、癌の浸潤や転移にかかわる分子機構を踏まえて、局所における癌進展を予測し、各種の治療に対する効果の予測も重要な課題である。今後は、これらの新しい予後因子によって、集学的治療体系をより合理的にし、肺癌の治療成績の向上に努める必要がある。

III. 呼吸器再建外科の進歩

呼吸器外科領域においては残存肺の予備能力が直接術後の生活様式・活動能力を含めた quality of life に関連することから、肺機能温存のため気管・気管支再建術、また、呼吸機能温存のため胸壁再建術の開発および普及が重要である。

肺門型肺癌の外科治療は、従来から根治性のためには肺全摘出を余儀なくされていたが、気管・気管支再建術を用いたスリーブ肺葉切除術が行われるようになり、肺機能が温存されるようになってきた。このため低肺機能のため肺全摘術に耐えられない患者も肺癌に対する外科療法の対象となり、治療成績の向上に寄与している。また、肺全摘術は心肺機能の与える影響も大きく、とくに、右肺全摘術後には術後6ヵ月から1年の早期に肺動脈圧亢進に次いで生じる低心拍出量性心不全に起因した死因もかなりみられているため、肺全摘術に余裕をもって耐えられる症例にも適応が拡大している。このように、スリーブ肺葉切除術は術後の quality of life を向上し、遠隔期における心肺合併症に対する耐容性も増すと考えられた。しかし、気管・気管支再建術の合併症として、吻合部狭窄と縫合不全などがしばしば問題になる。1983年の全国集計では17%にそれらの合併症が発生し、そして合併症を起こした患者の22%は致命的な気管支肺動脈瘻、肺梗塞、膿胸などを併発して死亡していた。今日では、吸収性縫合糸の開発、術中呼吸管理に high frequency jet ventilation の出現、術後 bed side での気管支鏡下喀痰吸引の普及などにより、安全性が非常に向上してきている。

胸壁全層切除術の対象症例は、肺癌の胸壁浸潤例や乳癌の局所胸壁再発例が多数を占め、その他には原発性と転移性胸壁腫瘍がある。広範囲の胸壁全層切除では胸壁動揺による換気障害が生じるため、骨性胸郭の再建が必要である。胸骨切除症例や肋骨3本以上の切除症例では、胸壁動揺による換気障害を防止することが必要であり、最近では、マーレックス・メッシュ、レジン、大網移植、広背筋皮弁移植などの組合せで、換気障害の程度を最小限にして広範囲の欠損部分を被覆することが可能となり、今後、その適応が拡大されることが期待される。

IV. 胸腔鏡下外科手術の開発

外科療法では根治性をそこなわない限り、形態的にも、機能的にも障害が少ない手術を心がけて、患者の quality of life を考慮する必要がある。近年のビデオ内視鏡用手術器具の発達で胸腔鏡下外科手術が可能となり、さらに、内視鏡用自動縫合器 (ENDO GIA 30 および 60) の開発により胸腔鏡下の肺切除術も

可能となったため、呼吸器疾患に対する手術手技はもう一度基本的に考え直す必要がある³⁾。

胸腔鏡下外科手術の適応疾患は、1) 自然気胸、2) 巨大肺嚢胞、3) 肺良性腫瘍、4) 縦隔腫瘍、5) 胸壁腫瘍などの良性疾患以外に、6) 限局性末梢性の小型肺癌の治療にも拡大されつつある。胸腔鏡下外科手術の利点としては、1) 胸壁の肋間筋の障害が少なく、呼吸機能の低下が少ない、2) 術後の疼痛が軽度である、3) 術後のドレーン挿入期間が短く、早期離床が可能である、4) 入院期間が短縮され、早期社会復帰・早期就学が可能である、5) 手術瘢痕が小さく美容的である、などの点があげられる。一方、問題点としては、開胸手術へのコンバートのタイミングであり、出血、癒着剥離が困難、多発性病巣、病巣の同定が困難な場合は躊躇なく開胸手術へ移行すべきである。さらに、悪性疾患では剥離やリンパ節郭清が不十分となり根治性が保たれないことが危惧される。また、現行では保険医療が認められていなく、今後の保険診療の改正を要する。

胸腔鏡下外科手術の開発と普及は、種々の呼吸器疾患に対してにより低侵襲の手術を可能とし、従来の外科医の常識からみれば画期的なことになりつつある。

V. 肺移植の展望

肺移植は1983年、トロント総合病院でCooperらが初めて2年以上の長期生存臨床例を成功させた。それ以降、現在までに2000例以上の肺移植が報告されている。肺移植の適応基準は、1) 肺気腫、2) 特発性間質性肺炎、3) 本態性肺高血圧症、4) びまん性肺脈管筋腫症などで、予想余命が1年以内の症例が対象である。また、肺移植後の予後は1年生存率、69%、2年生存率62%であり、心移植や肝移植に比べ劣ると報告されている。

肺移植の問題点は、心移植・肝移植に比べ1) 肺保存法の確立がされず、2) 拒絶反応が強く、3) reimplantation responseがある点などがあげられる。肺は温阻血時間で30~60分、保存操作下でも4~6時間が限度で長時間の肺の保存はできない。また、肺は免疫反応が強い場であるため、より強力な免疫抑制法を必要とする反面、サイトメガロ・ウィルスなどによる肺炎の合併症が高頻度である。最近では、副作用が少ないFK 506やOKT 3などの新抑制剤が期待されているが、拒絶反応抑制と感染防止は永久の移植医療における課題である。さらに、肺移植において、reimplantation responseと言われる術後10日ほどで発熱や呼吸障害を伴う肺水腫様症候が出現する。これはリンパ管および神経系の切断、外科的損傷、肺阻血、ドナーの術前状態が関係すると考えられ、今後の治療法の確立が望まれる。

肺移植は供与者からの脳死状態での臓器提供が必要である。本邦では臓器移植法が一日も早く立法化され、肺移植において社会的、専門的な協力体制を作ることが必須である。

VI. おわりに

肺癌は、日本で間もなく全悪性腫瘍中の死亡率が第1位となる疾患であり、その治療成績向上は呼吸器外科医に課せられた大きな使命の一つである。今後、集学的治療が主流となるにつれ、予後不良因子による癌再発の高危険群の選別および治療法の決定は重要である。また、難易度の高い手術や肺・気管移植が行われる時代が来ることが予想されるなかで、quality of lifeを享受できる機能温存手術の開発も重要な課題であると考えられる。

文 献

- 1) Ishida T, Inoue T, Sugio K, Inoue K, Inuzuka S, Tateishi M, Sugimachi K: Early squamous lung cancer and longer survival rates. *Respiration* 60: 359-365, 1993.
- 2) Ishida T, Kaneko S, Akazawa K, Tateishi M, Sugio K, Sugimachi K: Proliferating cell nuclear antigen expression and argyrophilic nucleolar organizer regions as factors influencing prognosis of surgically treated lung cancer patients. *Cancer Res.* 53: 5000-5003, 1993.
- 3) Ishida T, Inoue T, Sugio K, Inoue K, Inuzuka S, Tateishi M, Sugimachi K, Fukuzawa K, Iwamatsu M: Mediastinal tumor and application of thoracoscopic surgery. *Surg. Laparosc. Endosc.* 3: 403-406, 1993.